Berlin 1975

R. Schneider

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548901_0031

T h e m a

Die Bedeutung audiometrischer Senkenbildung bei 2000 Hz als Hinweis auf genetisch bedingte Hörschäden

D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der

Medizinischen Fakultät des Wissenschaftlichen Rates

der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Renate Schneider geb. Meinden

geb. am 12. 2. 1944 in Gorgast

Dekan: Prof. Dr. sc. med. G. Ließ

Gutachter: 1. Prof. Dr. sec. med. Gerhardt

2. Prof. Dr. Klup

3. Dr. med. habil. Widtkowski

Berlin, den 29. 8. 1975

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die Schwerhörigkeit bietet auch noch in unserer Zeit mit ihrer modernen Therapie und Hörmittelversorgung für die betroffenen Patienten vielschichtige Probleme. Da es bis heute noch nicht möglich ist, bei erblicher Innenohrschwerhörigkeit, eine kausale Therapie, etwa durch "Genchirurgie" vorzunehmen, bei Mittelohrmißbildungen kann durch differenzierte Operationsverfahren den Patienten bereits häufig geholfen werden, kommt hier der Prophylaxe, d.h. der Erkennung von Anlageträgern große Bedeutung zu.
Geeignete Methoden dieser Art gibt es (z.B.) bereits für einige Stoffwechseldefekte. Hier wendet man bei genetischen Risikoschwangerschaften die Amniocentese an. Die Untersuchung der gewonnenen Amnionzellen ermöglicht bereits, die Diagnose bestimmter Enzymdefekte zu stellen und bei der Geburt des Kindes sofort mit der Therapie zu beginnen (K e s s l e r 1974).
Eine Reihe von genetischen Defekten kann durch die heutige Medizin phänotypisch kompensiert werden (z.B. Phenylketonurie, Hämophilie usw.) (K r ü g e r 1974)

Für die Innenohrschwerhörigkeit sind z.Z. therapeutische Maßnahmen, auch bei rechtzeitiger Erkennung, noch nicht möglich. Trotzdem ist die Früherkennung und Erfassung von Wichtigkeit, um durch rechtzeitige Versorgung mit Hörhilfen und anderen Rehabilitationsmaßnahmen sekundäre Schäden zu vermeiden und mit erbprognostischen Aussagen bei der Familienplanung betroffener Sippen hilfreich sein zu können (D e g e n h a r d t 1967, N a n c e 1971, R u b e n 1970).
Nach zuverlässigen Statistiken sind 0,5 - 1% der Bevölkerung hörgestört (G r a f 1972). Ein großes Kontingent, die Angaben liegen bei 25 - 60% (F i s c h 1959 und B r o w n 1971, L u m i o 1966) bzw. 75% (K l e i n f e l d t und D a h l 1971) der ange-

borenen Schwerhörigkeit stellen die erblichen Hördefekte. Die Werte aus eigenen Untersuchungen (1974) lagen bei 58%. Die Mehrzahl davon (75% nach S t e v e n s o n 1970) wird autosomal rezessiv vererbt. In 3% (S t e v e n s e n 1970) und 3-8% (W i t k o w s k i / P r o k o p 1974) erfolgt die Vererbung autosomal dominant. N a n c e (2) (1971) nimmt an, daß kindliche Schwerhörigkeit in mehr als 40% autosomal rezessiv vererbt ist. Die Eigenart bei der Ausprägung eines derartigen rezessiven Hörschadens liegt darin, daß er sich nur im genotypisch homozygoten Zustand auch phänotypisch manifestiert. Voraussetzung ist also, daß zwei entsprechende allele Gene vorhanden sind.

Es gibt eine große Anzahl von rezessiven Genen, die solche Schwerhörigkeit determinieren können, und die in nicht allelem Zustand auch bei subjektiv und phänotypisch merkmalsfreien Überträgern vorkommen.

F r a s e r (1965) hat auf Grund umfangreicher Familienuntersuchungen bereits 32 mögliche Loci festgestellt, vermutet werden aber auch noch weitaus mehr (K o n i g s m a r k).

Die heterozygoten Anlageträger bilden das große Problem bei der Erbprognose von Hörschäden.

Eine sichere Methode zur Erkennung solcher Heterozygoter, wie sie z.B. für einige erbliche Stoffwechseldefekte bereits möglich ist, gibt es für die Schwerhörigkeit bis heute nicht (K e s s l e r 1974).

Sie hätte große Bedeutung, da mit ihrer Hilfe eine Präzisierung von Risikoziffern und damit gesichertere Aussagen bei der Familienberatung möglich wären. Es bleibt auch zu klären, inwieweit Personen mit genetisch bedingter Prädisposition für die Ausbildung eines Hörschadens Heterozygote darstellen. Es wäre dann möglich, solchen disponierten Individuen (z.B.) bezüglich ihrer Berufs-

wahl entsprechend zu lenken; so müßte beispielsweise Lärmarbeit konsequent vermieden werden.
Zur Erkennung heterozygoter Genträger haben A n d e r s e n und W e d e n b e r g (1968) Angaben über ein besonderes Schwellenverhalten im B é k é s y - Audiogramm gemacht. Auch eine Erhöhung der Stapedius-Reflexschwelle als Charakteristikum für Heterozygote ist von ihnen in Erwägung gezogen worden. Als typischen Hinweis auf einen endogenen Ursprung eines vorliegenden Hörschadens werten A n d e r s e n und W e d e n b e r g (1972) umschriebene Senkenbildungen (dips) im mittleren Frequenzbereich des Schwellenaudiogramms bei über der Hälfte aller Fälle von ihnen untersuchten Patienten mit Sex-Chromosomen-Anomalien, z.B. T u r n e r-Syndrom oder K l i n e f e l t e r-Syndrom (A n d e r s e n (1) 1971). Ähnliche Hörschwellenkonfigurationen fanden die gleichen Autoren bei obligaten Trägern autosomal rezessiv erblicher Schwerhörigkeit.
Im Rahmen einer genetischen Studie über kindliche Schwerhörigkeit stellten S c h n e i d e r, W i t k o w s k i, M a h l e r umschriebene Senkenbildungen im Schwellenaudiogramm bei 2000 Hz von 10-30 dB bei subjektiv normalhörenden Familienmitgliedern von Probanden mit eindeutig erblich bedingter Schwerhörigkeit fest.
Hier zeigten sich die Senken in 5 Fällen von rezessivem Erbgang mit isoliert auftretendem Hörschaden und 4mal im Rahmen eines komplexen Syndroms. Einmal konnte eine Erblichkeit nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt traten die "dips" in 20% der Familien von Probanden mit erblich bedingtem Hörschaden auf.
Aufgabe der vorliegenden Arbeit soll es nun sein, zu analysieren, welche Bedeutung diesen "dips" beizumessen ist.

In Erwägung zu ziehen wären

1. Heterozygotennachweis
2. Hinweis auf einen genetischen Defekt überhaupt
3. Hinweis auf genetische Prädisposition zur Ausbildung eines Hörschadens bei Einwirkung exogener Noxen (z.B. Lärm, Infektionen, Intoxikationen usw.)

Material und Methoden

Untersucht wurde eine Gruppe von 64 in der Abteilung für klinische Audiologie der HNO-Klinik der Charité Berlin betreuten hörgeschädigten Kindern sowie deren Eltern und Geschwister.

Da die Aufgabe der vorliegenden Studie war, normalhörende Anlageträger aufzufinden, wurden von vornherein alle Kinder mit eindeutig dominant erblichen Hörschäden ausgeschlossen. Dies gelang mit ziemlicher Sicherheit, da heterozygot dominante Genträger auch phänotypisch Merkmalträger sind, während sich heterozygot rezessive Genträger als klinisch erscheinungsfrei erweisen, also ein subjektiv und nach bisher geltenden Kenntnissen auch ein objektiv normales Hörvermögen besitzen.

Eine methodische Schwierigkeit bestand im Nachweis der Erblichkeit der Hörschäden der von uns ausgewählten Kinder. Zu diesem Zweck mußte jede mögliche exogene Schädigung, gleich ob prä-, peri- oder postnataler Genese, ausgeschlossen werden. Das gelang nur durch eine genaue Anamnesenerhebung und Auswertung von epikritischen Berichten aus geburtshilflichen Einrichtungen und von behandelnden Ärzten.

Gleichzeitig wurden parasitologische Befunde erhoben, d.h. beispielsweise die Titerverhältnisse auf Lues und Toxoplasmose überprüft.

Schließlich wurden alle Kinder dem Ophthalmologen zur Mitbeurteilung vorgestellt (z.B. Röteln-Retinopathie) (K a r m o d y 1969).
Ergaben sich Hinweise auf Erkrankungen anderer Fachgebiete, so wurden die entsprechenden Spezialisten hinzugezogen.
Von allen Probanden erfolgte eine Röntgenaufnahme der Pyramide transorbital zur Beurteilung eventueller Mißbildungen im Bereich der Labyrinthe (B a r t s c h 1966).
Ein normales Schwellenaudiogramm wurde von allen Kindern sowie Geschwistern und deren Eltern, je nach Alter des Probanden, z.T. mittels COR (conditioned Orientation Reflex nach S u z u k i) oder PEEPSHOW (D i x und H a l l p i k e), mit Kopfhörer aufgezeichnet.
Zeigten sich bei den subjektiv normalhörenden Familienmitgliedern Abweichungen der Hörschwelle von der Norm, so wurden die entsprechenden Frequenzen nochmals überprüft, um die Aussagekraft der Werte zu erhöhen und Meßfehler auszuschließen.
Nach gründlicher Anamneseerhebung, insbesondere unter Verwendung eines selbst erarbeiteten Fragebogens mit allen Symptomen, die in Verbindung mit Hörschäden im Rahmen eines komplexen Syndroms vorkommen können, (K o n i g s m a r k (1 + 2) 1971, R a b e n 1971) wurde von jedem Probanden ein Stammbaum aufgestellt.
Untersucht wurden jeweils Verwandte 1. Grades.
Die Gruppe hörgestörter Probanden bestand aus 60 Elternpaaren mit insgesamt 174 Kindern, von denen wiederum 94 schwerhörig oder taub sind.
Das Alter der Eltern lag zwischen 23 und 55 Jahren, das der Geschwister bzw. Probanden zwischen 2 und 10 Jahren.
Zum Vergleich der Ergebnisse der hereditären Serie wurden auslesefrei 30 normalhörende Elternpaare und

deren obenfalls normalhörende Kinder der gleichen audiometrischen Untersuchung unterzogen.
Voraussetzung für die Datenerhebung die vor allem waren das normale Gehör der Kinder und das Fehlen von Auffälligkeiten von Schwerhörigkeit in der Familie.
Es handelt sich hierbei um Kinder, die die Hno-Poliklinik der Charité wegen Infekten der oberen Atemwege, Tonsillitiden oder Ekzemen aufsuchten.

Fragebogen zur Ermittlung

Angaben zur Familie

Wieviele Kinder haben Sie außer dem Hörgest. Kind? .....
Geben Sie bitte Geburtsdatum und Geschlecht der Kinder an.

Wieviele Geschwister hat die Mutter des Hörgest. Kindes? .....
Geben Sie bitte Geburtsdaten und Geschlecht der Geschwister an.

Wieviele Geschwister hat der Vater des Hörgest. Kindes? .....
Geben Sie bitte Geburtsdaten und Geschlecht der Geschwister an.

Wieviele Geschwister hat die Großmutter mütterlicherseits des Hörgeschädigten Kindes? .....
Geben Sie bitte Geburtsdatum, Geschlecht und evtl. Todesursache der Großmutter und deren Geschwister an.

Wieviele Geschwister hat die Großmutter väterlicherseits des Hörgeschädigten Kindes? .....
Geben Sie bitte Geburtsdatum, Geschlecht und evtl. Todesursache der Großmutter und deren Geschwister an.

Wieviele Geschwister hat der Großvater mütterlicherseits des Hörgeschädigten Kindes? .....
Geben Sie bitte Geburtsdatum, Geschlecht und evtl. Todesursache des Großvaters und dessen Geschwister an.

Wieviele Geschwister hat der Großvater väterlicherseits des hörgestörten Kindes? .....
Geben Sie bitte Geburtsdatum, Geschlecht und evtl. Todesursache des Großvaters und dessen Geschwister an.

Gibt es in der Familie der Mutter eine kinderlose Ehe?
Wenn ja, bei wem? .....

Gibt es in der Familie des Vaters eine kinderlose Ehe?
Wenn ja, bei wem? .....

Gibt es Fehlgeburten (Aborte) bei den Geschwistern der Mutter des hörgestörten Kindes?
ja nein wieviele? .....

Gibt es Fehlgeburten (Aborte) bei den Geschwistern des Vaters des hörgestörten Kindes?
ja nein wieviele? .....

Gibt es Fehlgeburten (Aborte) bei der Großmutter mütterlicherseits oder väterlicherseits? .....

Gibt es Ehen unter Blutverwandten in der Familie? Ja/nein
Bei wem? .....

Kommen Körperveränderungen in Ihrer Familie vor?
Wenn ja, schreiben Sie bitte folgendes auf:
a) bei wem die Körperveränderung vorliegt?
b) in welcher Verwandtschaftsbeziehung der Betreffende zu Ihrem Kind steht?
c) in welchem Lebensalter war der Betreffende, als die Körperveränderung auftrat?
   1. Sehr kleine Personen .....
   2. Sehr große Personen .....

3. Auffällig kleiner Kopf .....
4. Auffällig großer Kopf .....
5. Neigung zu Knochenbrüchen .....
   (z.B. schon bei der Geburt Knochenbrüche oder Knochenbrüche ohne erkennbare Ursache)
6. Sehr kurze oder sehr lange Arme und Beine .....
7. Knochenverbiegungen an Armen oder Beinen ja/nein
   (z.B. O-Beine) .....
8. Gelenkveränderungen
   a) Schmerzen bei Bewegung
   b) Auffällig große Beweglichkeit in den Gelenken
   c) Einschränkung der Beweglichkeit in den Gelenken
9. Veränderte Anzahl der Finger oder Zehen
10. Gespaltene Hand oder gespaltener Fuß
11. Steifheit von Fingern oder Zehen
12. Verkürzung von Fingern oder Zehen
13. Völliges oder teilweises Fehlen von Finger- oder Zehnägeln
14. Verdickungen über den Fingerendgelenken auf dem Handrücken
15. Verdickungen aller Knochen
16. Sonstige Fehlbildungen an Armen oder Beinen
17. Körperhaltungsveränderungen (z.B. Buckel, Wirbelsäulenverbiegungen)
18. Lähmungen
19. Krämpfe
20. Angeborene Herzfehler
21. Veränderte Geschlechtsorgane
22. Nierenerkrankungen
23. Zuckerkrankheit
24. Vergrößerung von Leber und Milz
25. Fettsucht (sehr dicke Personen)
26. Schilddrüsenerkrankungen

27. Blutkrankheiten
    Wenn ja, welche?
28. Hautkrankheiten
29. Störungen des Bewegungsablaufes
30. Hoher Blutdruck
31. Verminderte geistige Fähigkeiten
    Bei wem?
    Welche Schulbildung hat der Betreffende?
    Welchen Beruf hat der Betreffende erlernt?
32. Fehlendes Schwitzen bei Wärme oder körperlicher Anstrengung
33. Fehlbildungen im Bereich der Gesichtsknochen (z.B. hervorspringendes oder fliehendes Kinn, dicke Stirnwülste)
34. Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (z.B. Hasenscharte)
35. Verformung der Ohrmuschel (z.B. abstehende Ohren, verkrüppelte Ohrmuscheln usw.)
36. Lappenbildung der Zunge
37. Fehlen von Zähnen
    (z.B. Milchzähne oder bleibende Zähne alle oder einige nicht erschienen)
38. Wulstlippen
39. Eingesunkener Nasenrücken
40. Sehr dünnes, glanzloses und kurz abbrechendes Haar, Augenbrauen oder Wimpern
41. Weiße Haarsträhne (Vorderhaupt oder Hinterhaupt)
42. Viele braune Flecken auf der Haut
43. Viele farblose Bereiche der Haut
44. Hautfarbene Knoten in der Haut
45. Schmerzhafte Knoten in der Haut

Nr.d. Familie	Geburtsjahr d. Kindes	Geburtsjahr d. Eltern	Form der Schwerhörigkeit d. Kindes	Begleitsymptome des Kindes	Schwerhörigkeit i. d. Familie	Begleitsymptome i.d. Familie	Sippe	hörgestörte Geschwister	normalhörende Geschwister
1	1965 □	Mu 1938 Va 1934	Taubheit bds. (?) (Kontrolle)	Ø	Mu - Va -	Epistaxis Diabetes	Mu - Va	● 1962	□ 1957
2	1967 □	Mu 1935 Va 1934	Taubheit li. hochgr. IOS re.	Ø	Mu + Va -	Ø	Mu + Va -	● 1959	□ 1963
3	1958 □	Mu 1930 Va 1927	mittelgr. IOS bds.	Ø	Mu + Va +	frühzeitiger Haarausfall Diabetes Schrumpfniere Kinderlosigkeit	Mu - Va -	Ø	Ø
4	1967 ○	Mu 1946 Va 1935	hochgr. IOS bds.	Epistaxis	Mu - Va +	Epistaxis Nierensteine	Mu - Va -	Ø	□ 1965
5	1969 ○	Mu 1948 Va 1945	Taubheit bds.	Ø	Mu + Va +	Strabismus Adipositas	Mu - Va -	Ø	Ø
6	[illegible] ○	Mu 1945 Va 1945	hochgr. IOS bds.	Dysplasie d. knöchernen Labyrinthes Struma	Mu + Va -	Struma chron. Nierenentzündung	Mu - Va -	● 1965	□ [illegible]

7	1972 ○	Mu 1938 Va 1927	hochgr. IOS bds.	∅	Mu + Va -	Ptosis	Mu - Va -	● 1960	∅
8	1971 ○	Mu 1940 Va 1940	hochgr. IOS bds.	Apostaxis	Mu + Va -	Apostaxis Syndaktypie (Zehe)	Mu + Va -	■ 1970	∅
9	1970 □	Mu 1940 Va 1940	hochgr. IOS bds.	Apostaxis	Mu + Va -	Apostaxis Syndaktylie	Mu + Va -	● 1971	∅
10	1966 □	Mu 1925 Va 1917	Taubheit bds.	∅	Mu + Va -	Apostaxis Diabetes Nieren- steine	Mu - Va -	∅	∅
11	1969 □	MU 1944 Va 1936	hochgr. IOS bds.	∅	Mu - Va +	Diabetes	Mu - Va -	∅	□ 1964 ○ 1965
12	1964 □	Mu 1939 Va 1939	hochgr. IOS bds.	Strabismus Myopie	Mu - Va -	Strabismus	Mu - Va -	■ 1964	□ 1960 □ 1963
13	1964 □	Mu 1939 Va 1939	leichte IOS bds.	∅	Mu - Va -	Strabismus	Mu - Va -	■ 1964	□ 1960 □ 1963
14	1964 □	Mu 1939 Va 1940	hochgr. IOS bds.	Apostaxis	Mu + Va -	Apostaxis Myopie Knorpelan- tumartö- rungen	Mu - Va -	∅	□ 1965 ○ 1966 ○ 1967

15	1960 □	Mu 1935 Va 1937	[illegible]- keit bds.	[illegible] Myopie	Mu + Va -	Myopie Apostaxis Diabetes	Mu - Va -	● [illegible]	/
16	1962 ○	Mu 1935 Va 1937	[illegible]- keit bds.	/	Mu + Va -	Myopie Apostaxis Diabetes	Mu - Va -	■ [illegible]	/
17	1962 □	Mu 1931 Va 1930	[illegible]. IOS bds.	Apostaxis	Mu - Va -	Apostaxis Epilepsie [illegible]	Mu - Va -	■ [illegible]	○ 1952 ○ 1956 ○ 1957 ○ 1964 □ 1969
18	1969 ○	Mu 1936 Va 1936	Taubheit re. [illegible]- [illegible] li.	Strabismus Vestibulo- [illegible] bds.	Mu + Va -	Myopie frühzeiti- [illegible]- [illegible] [illegible]- [illegible]	Mu - Va -	/	○ 1959 ○ 1963
19	[illegible] ○	Mu 1930 Va 1934	[illegible]. IOS bds.	[illegible] u. [illegible]- nen Laby- rinthes	Mu + Va -	[illegible]- [illegible] Apostaxis	Mu + Va (-)	● [illegible]	□ 1957
20	1959 □	Mu 1932 Va 1930	[illegible] r. IOS bds.	Apostaxis	Mu - Va +	Apostaxis [illegible]- [illegible]	Mu - Va - [illegible]	/	○ 1955 □ 1957 □ 1960 □ 1971
21	[illegible] □	Mu [illegible] Va	[illegible] re. [illegible]. IOS li.	[illegible]	Mu + Va -	[illegible]	Mu - Va (-)	/	/

[illegible]	[illegible] □	[illegible] [illegible] [illegible] [illegible]	[illegible]. [illegible] bds.	[illegible]	[illegible] + Va -	[illegible] [illegible] Apostaxis	[illegible] - Va -	/	○ [illegible] ○ [illegible] ○ 1961
[illegible]	[illegible] ○	[illegible] [illegible] Va 1939	[illegible]. [illegible] bds.	[illegible]. [illegible] [illegible]- u. [illegible]- [illegible]	[illegible] + [illegible] +	[illegible]- [illegible]	[illegible] - Va +	■ [illegible]	/
[illegible]	[illegible] □	[illegible] [illegible] Va [illegible]	[illegible]. [illegible] bds.	/	[illegible] + Va +	[illegible]- [illegible]	[illegible] - Va +	● [illegible]	/
25	1972 □	[illegible] 1939 Va 1941	[illegible]. [illegible] bds.	/	[illegible] + [illegible] -	[illegible] [illegible]- [illegible] ([illegible], [illegible]) [illegible] [illegible] [illegible]. [illegible]- [illegible]- [illegible]	[illegible] - [illegible] -	■ [illegible]	○ [illegible] ○ [illegible]
[illegible]	[illegible] ○	[illegible] 1924 Va [illegible]	[illegible]. [illegible] bds.	/	[illegible] - [illegible] -	/	[illegible] - [illegible] -	■ 1947 ■ [illegible]	□ [illegible]
27	1967 □	[illegible] 1930 Va [illegible]	[illegible]. [illegible] bds.	/	[illegible] - [illegible] -	Apostaxis [illegible]	[illegible] - [illegible] -	● [illegible]	○ [illegible] ○ 1954 ⊙ 1957 □ [illegible] □ [illegible] ○ 1961 □ 1964

[illegible]	[illegible] ○	[illegible] 1951 Va 1946	[illegible]. I[illegible] bds.	/	[illegible] + Va -	[illegible] Strabismus [illegible]	[illegible] - Va -	/	○ [illegible]
29	[illegible] ○	[illegible] [illegible]	[illegible] [illegible].	[illegible]- [illegible] [illegible]	[illegible] + [illegible] -	[illegible] [illegible]	[illegible] - [illegible] - [illegible] +	/	□ [illegible] □ [illegible] ○ 1962
30	[illegible] ○	[illegible] Va 1948	[illegible]. I[illegible] bds.	[illegible] [illegible] [illegible] [illegible]	[illegible] + Va +	[illegible] Apostaxis [illegible] [illegible] [illegible]yopie [illegible]- störung [illegible]	[illegible] - Va -	/	/
31	[illegible] □	[illegible] Va 1930	[illegible]. I[illegible] bds.	[illegible]	[illegible] + Va +	[illegible] Strabismus	[illegible] - Va -	/	□ [illegible]
32	[illegible] ○	[illegible] [illegible]	[illegible]. [illegible].	/	[illegible] - [illegible] +	/	[illegible] + [illegible] -	/	○ [illegible] ○ [illegible]
33	[illegible] □	[illegible] 1942 Va 1939	[illegible]. I[illegible] bds.	[illegible]	[illegible] + Va -	[illegible] Hyperopie [illegible]	[illegible] - Va -	/	□ 1963
34	[illegible] □	[illegible] Va 1948	[illegible]. I[illegible] Li. [illegible] [illegible].	/	[illegible] - [illegible] +	[illegible] grauer Star	[illegible] - [illegible] -	/	/

[illegible]	[illegible] ○	[illegible] 1919 [illegible] 1919	[illegible]. [illegible] bds.	[illegible]	[illegible] - [illegible] -	[illegible]- [illegible]	[illegible] - [illegible] -	● [illegible] ■ [illegible]	□ [illegible] ○ [illegible] □ [illegible]
[illegible]	[illegible] □	[illegible] Va	[illegible] [illegible]. [illegible]. [illegible] li.	[illegible]	[illegible] - [illegible] +	[illegible] [illegible]- [illegible]	[illegible] - [illegible] -	∅	□ [illegible] ○ [illegible]
37	[illegible] ○	Mu 1951 Va 1942	Taub seit li. [illegible] [illegible].	Apoplexie	Mu - Va +	Apoplexie Strabismus	Mu + Va -	∅	□ [illegible]
[illegible]	[illegible] ○	[illegible] [illegible] 1933	[illegible]. [illegible] bds.	Apoplexie	Mu - Va -	Apoplexie Hypertonus [illegible]- [illegible] [illegible]- [illegible]	[illegible] - Va + [illegible] +	■ [illegible]	□ [illegible] ○ 1[illegible]
39	1976 ○	Mu 1939 Va 1930	Taub seit bds.	Strabismus	Mu - Va -	Strabismus Struma [illegible]- [illegible] [illegible] [illegible]	[illegible] - Va -	● [illegible]	□ [illegible] ○ 1963

[illegible]	[illegible] □	Mu [illegible] Va [illegible]	[illegible]	[illegible]	Mu - Va -	[illegible]	Mu + Va (-)	■ 1963	/
41	[illegible] □	Mu 1936 Va 1939	[illegible]	[illegible]	Mu - Va -	[illegible]	Mu + Va (-)	■ [illegible]	/
[illegible]	1965 ○	Mu [illegible] Va [illegible]	[illegible]	/	Mu - Va -	/	Mu - Va -	● [illegible]	○ [illegible] ○ [illegible]
43	[illegible] □	Mu [illegible] Va 1944	[illegible] bds.	[illegible] stenose [illegible]	Mu - Va -	[illegible]	Mu - Va -	● [illegible]	○ [illegible]
44	1966 ○	Mu 1945 Va [illegible]	[illegible]	/	Mu - Va +	/	Mu - Va -	/	□ 1967
45	1962 ○	Mu 1934 Va [illegible]	[illegible]	verminderte [illegible]	Mu - Va +	[illegible]	Mu - Va -	/	/
46	[illegible] ○	Mu [illegible] Va 1920	[illegible] bds.	/	Mu - Va -	[illegible]	Mu + Va -	■ [illegible]	□ [illegible]

47	1973 □	Mu 1942 Va 1941	[illegible] Adm.	Hyperthyreose	Mu - Va -	/	[illegible] - [illegible] + [illegible] +	/	□ 1969
48	1966 ○	Mu [illegible] Va 1945	[illegible] [illegible] [illegible] [illegible]	/	Mu - Va -	[illegible]	[illegible] - [illegible] -	/	○ [illegible]
49	[illegible] □	Mu [illegible] Va [illegible]	[illegible] [illegible]	/	Mu - Va -	Hyperthyreose [illegible] [illegible]	[illegible] + Va -	● [illegible]	□ [illegible]
50	1965 ○	Mu 1941 Va 1941	[illegible] [illegible] [illegible] [illegible]	[illegible] [illegible] [illegible]	Mu - Va -	[illegible] [illegible]	[illegible] - Va -	/	□ 1963 ○ 197[illegible]
51	1967 □	Mu 1932 Va 1936	[illegible] [illegible]	[illegible] [illegible] ([illegible])	Mu + Va -	[illegible]	[illegible] - [illegible] - [illegible] -	/	○ 1957
52	1969 □	Mu 1952 Va 1943	[illegible] [illegible]	/	Mu + Va -	[illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible]	[illegible] - [illegible] -	/	□ [illegible]
53	1968 □	Mu 1936 Va 1939	[illegible] [illegible]	[illegible] [illegible] [illegible]	Mu - Va -	[illegible]	[illegible] - [illegible] -	/	/

54	[illegible] ○	Mu 1943 Va 1937	[illegible] bds.	[illegible]	Mu + Va +	[illegible]	Mu + Va -	/	□ [illegible]
55	[illegible] □	Mu 1947 Va 1945	[illegible] bds.	/	Mu + Va -	[illegible]	Mu - Va -	/	/
56	[illegible] □	Mu 1940 Va 1947	[illegible] bds.	[illegible]	Mu + Va -	[illegible]	Mu - Va -	/	○ [illegible]
57	[illegible] □	Mu [illegible] Va [illegible]	[illegible] bds.	/	Mu - Va -	[illegible]	Mu - Va -	● [illegible] ● [illegible] ■ [illegible]	○ [illegible] ○ [illegible] □ [illegible] □ [illegible]
58	[illegible] ○	Mu [illegible] Va [illegible]	[illegible] bds.	/	Mu - Va +	[illegible]	Mu - Va +	/	/
59	1964 ○	Mu 1941 Va 1940	hochgr. [illegible] bds.	Heeren-[illegible]-stand [illegible]	Mu - Va +	/	Mu - Va -	/	○ 1965

60	1960 □	[illegible] 1955 Vs 1958	[illegible] [illegible]	/	[illegible] - Vs -	[illegible] [illegible]- [illegible] Myopie	[illegible] - [illegible] -	● 1959 ● 1961 ■ 1965	○ 1955 ○ 1957 □ 1960 □ 1964

Zusammenfassung der Tabelle

Bei 26 der 60 hörgestörten Probanden trat die Schwerhörigkeit als einziges Merkmal auf. In 34 Fällen lagen noch Begleitsymptome der verschiedensten Organsysteme vor.
Die Ermittlung der Erblichkeit erfolgte an Hand der Familienanamnese. 20 der Kinder hatten hörgestörte Geschwister und 43 Familien eine positive Familienanamnese in Bezug auf Schwerhörigkeit.
Davon erwiesen sich

23 als über die Mutter
13 als über den Vater
7 als potentiell über beide Elternteile

vererbt.
Eine Klassifikation nach den Typen der bei den Probanden ermittelten Hörschäden ergab die in der Tabelle angegebene Verteilung, wobei für die Einteilung nach dem Schweregrad folgende Kriterien galten:

Taubheit	- Fühlwerte bis 1000 Hz
Hörreste	- 80-90 dB über 1500 Hz
IOS hochgr.	- 60-80 dB
IOS mittelgr.	- 40-60dB gemittelt für 500, 1000 und 4000 Hz
IOS leicht	- 20-40 dB

In der Tabelle findet sich:
A - die Gesamtzahl der Hörschäden eines bestimmten Schweregrades der Gesamtpopulation
B - die Prozentangabe für das Vorkommen in der Gesamtpopulation
C - die Prozentangabe für das Vorkommen in der Population mit dip-Trägern

Tabelle I:

Klassifikation der Patienten nach Ein- und Doppelseitigkeit und Schwere des Hörschadens

	A	B	C
Taubheit bds.	8	13,3	27
Taubheit einseitig + IOS hochgr.	4	6,6	5,8
Taubheit einseitig + IOS mittelgr.	1	1,6	0
Taubheit einseitig + IOS leicht	0		
Hörreste bds.	5	8,3	0
Hörreste einseitig + Taubheit einseitig	2	3,3	5,8
Hörreste einseitig + IOS hochgr.	2	3,3	5,8
Hörreste einseitig + IOS mittelgr.	0		
Hörreste einseitig + IOS leicht	0		
IOS bds. hochgr.	29	49	41
IOS bds. mittelgr.	8	13,3	1,7
IOS bds. leicht	1	1,6	0
	60		

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß eine Taubheit als schwerste Form des Hörschadens doppelt so häufig vorkommt, wenn ein Elternteil dip-Träger ist.

Die bei den Probanden gefundenen Begleitsymptome erwiesen sich als sehr heterogen.

Am häufigsten fanden sich Veränderungen des Ohres, des Auges und der Haut sowie Intelligenzdefekte.

A) Unter den das Ohr betreffenden Begleitsymptomen überwog die Apostaxis 13mal

Ferner fanden sich Hypoplasie des

Labyrinthes 4mal

Aurikularanhänge 1mal

Vestibularisausfall 1mal

B) Auffällig war das häufige Vorliegen von ophthalmologischen Symptomen:

Strabismus	7mal
Myopie	2mal
juvenile Optikusatrophie	2mal

C) Unter den Hautveränderungen bzw. -symptomen fanden wir:

Ekzem	1mal
Haarwachstumsstörungen	1mal
Epheliden	1mal
Hämangiom	1mal

D) Ein erheblicher Intelligenzdefekt bis zur Debilität lag nach dem Urteil einer Kinderpsychologin 5mal vor.

E) Einen Stoffwechseldefekt in Form einer Hypothyreose fanden wir 1mal. Ferner fiel eine Harnleiterstenose und ein Beckenschiefstand auf.

Die Analyse der Begleitsymptome innerhalb der Familie zeigte eine ähnliche Verteilung

A) Ohr: Apostaxis	2Imal
B) Ophthalmologische Symptome:	
Strabismus	9mal
Myopie	9mal
Farbsinnesstörungen	3mal
einseitiger Mikrophthalmus	1mal
C) Hauterkrankungen:	
Ekzem	5mal
Epheliden	1mal
Haarwachstumsstörungen oder frühzeitiger Haarausfall	4mal
D) Endokrine Störungen:	
Diabetes	11mal
Struma	10mal

E) andere Organleiden:

Nierenerkrankungen	8mal
Epilepsie	2mal

F) Skelettveränderungen:

Syndaktylie	2mal

Eine Übereinstimmung von Begleitsymptomen beim Probanden und seiner Familie fand sich in folgender Art:

Apostaxis	12mal
Strabismus	3mal
Ekzem	1mal

An Hand der Analyse der o.g. Angaben zur Familie gelang in 3 Fällen die Einordnung in ein erbliches Syndrom.

P e n d r e d - Syndrom	1mal
B e h r - Syndrom	2mal

Beide Syndrome werden rezessiv vererbt (F r a s e r 1965)

Die Auswertung der Schwellenaudiogramme der Eltern unserer Probanden geschah unter folgenden Gesichtspunkten:

1. Als Voraussetzung galt ein subjektiv normales Hörvermögen
2. Der audiometrische Frequenzbereich wurde in zwei Abschnitten unterteilt:
   - I. 3000-8000 Hz - Vulnerabler Bereich für exogene Noxen
   - II. 250-3000 Hz - bekanntermaßen resistenter Bereich gegenüber exogenem Schäden. Dieser Bereich wird meist erst später beeinträchtigt als die höheren Frequenzen.

Im Frequenzbereich von 3000-8000 Hz hatten die Eltern und Geschwister unserer Probanden keine signifikante Abweichung von der Norm, wenn man von beginnender Hirnschwerhörigkeit oder einsetzender Presbyakusis absieht.

Lü	b.T.	Lu	Kn

Lü	b.T.	Lu	Kn

Name: Proband 32

Vorname: ...

Wohnung: ...

Beruf:

geb.

Datum: 11.10. Nr.. 1974

Audiogramm
a Kind
b Mutter

rechts

links

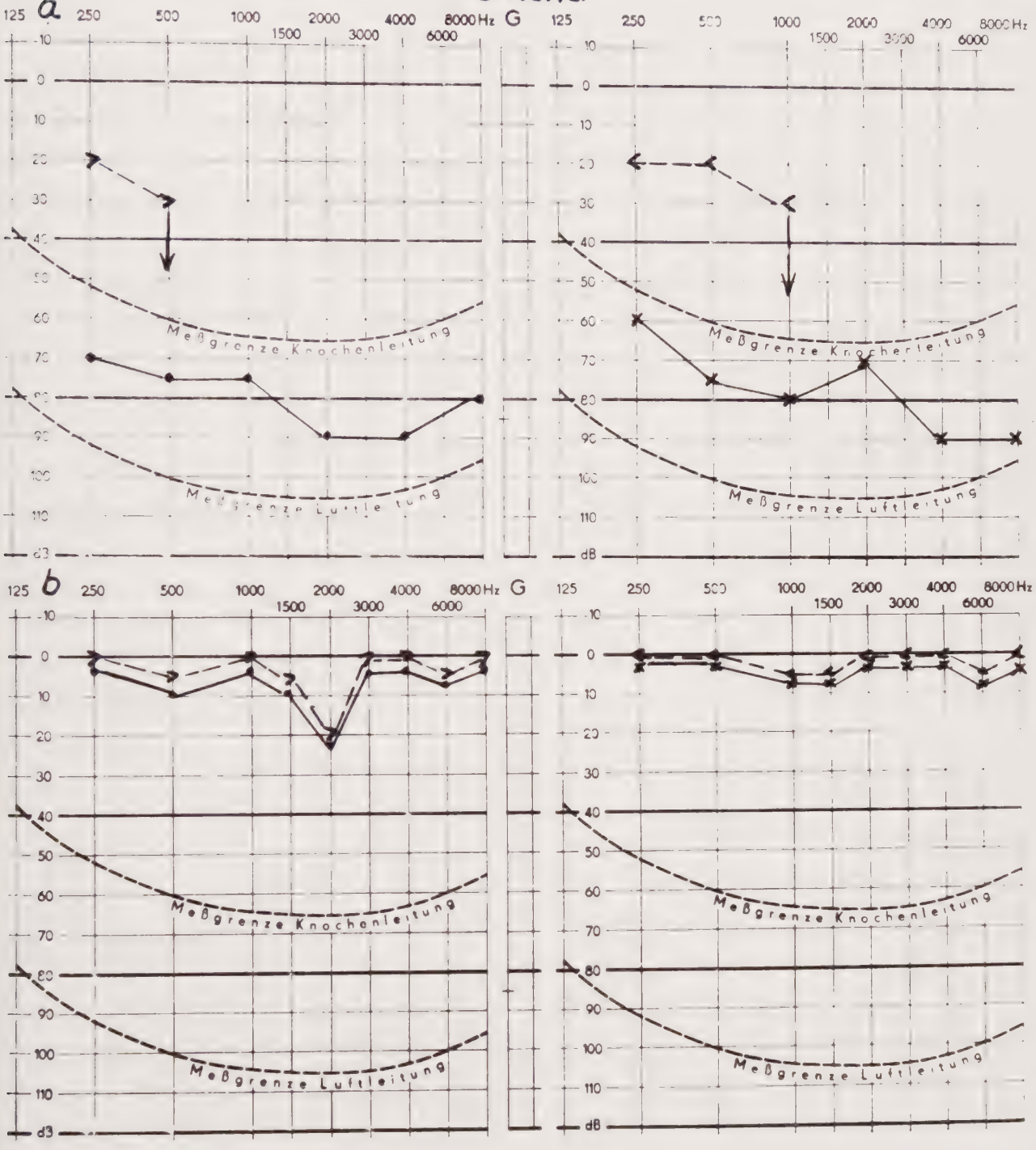


Abb. 1 Audiogramme: Kind und Mutter

Dagegen wiesen einige Elternteile einen umschriebenen Schwellenanstieg bei 2000 Hz von 10-30 dB ("dip") auf. Siehe dazu Abb. 1 (Audiogramme von Proband und Mutter). Eine Abhängigkeit der Ausbildung dieser "dips" vom Alter der Versuchsperson konnte nicht festgestellt werden.

Ebensowenig ließ sich ein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein der "dips" und dem Grad, der bei dem Kind des entsprechenden Elternteiles vorliegenden Schwerhörigkeit sicher erkennen.

Lediglich für die Taubheit ist ein solcher zu vermuten (siehe dazu Tabelle I, Seite 21).

Wir fanden diese "dips" bei einem oder beiden Elternteilen von 17 unserer Probanden, d.h. also in 28,3% der Fälle.

Sie zeigten sich

bei der Mutter	12mal
beim Vater	5mal
davon bei beiden Elternteilen	1mal
zusätzlich beim Bruder	4mal
bei der Schwester	1mal

Waren Senken in der Familie vor, dann zeigte sich

ein weiteres hörgestörtes Kind	
in 11 von 17 Fällen	65%
nur normalhörende Geschwister	
in 6 von 17 Fällen	35%

Fehlten Senken in der Familie, dann zeigte sich

ein weiteres hörgestörtes Kind	
in 17 von 43 Fällen	40%
nur normalhörende Geschwister	
in 26 von 43 Fällen	60%

In der Vergleichsgruppe der normalhörenden Kinder und deren Eltern bei negativer Familienanamnese in bezug auf Schwerhörigkeit fanden sich nur hörschwellenkonfigurationen von altersentsprechender Form. In keiner der Familien konnte eine solche umschriebene Elevation der Hörschwelle, wie in der hereditären Serie, nachgewiesen werden.
Die Häufigkeitsverteilung zwischen den beiden Untersuchungsgruppen wurden mittels des χ^2-Testes untersucht.
Nach Aufstellung einer k x m - Tafel ermittelten wir den Wert für χ^2 nach der Formel

$$\chi^2 = \frac{\sum_{i=1}^{m} z_{in} \cdot f_i - f \cdot \sum_{i=1}^{m} z_{in}}{f\,(1-f)}$$

Es fand sich der Wert 67,34 für χ^2.
Da der Tafelwert bei $p = 0{,}1\% = \underline{10{,}8}$ beträgt, ist unser Ergebnis im 0,1% Niveau noch signifikant.

Diskussion

Zu Formveränderungen des äußeren Ohres in Verbindung mit genetischen Defekten:

Bei 14 Probanden, deren Störung nicht in ein Syndrom einzuordnen war, zeigte sich eine Auffälligkeit in Bezug auf die Begleitsymptome. Es lagen Formveränderungen des äußeren Ohres (Apostasis und Auricularanhänge) vor.
Dieser Befund bestätigte die Ergebnisse anderer Autoren z.B. von K l e i n f e l d t und D a h l (1971), die bei der Durchuntersuchung der Schüler einer Sehbehindertenschule bei 10,0% eine Veränderung der Ohrmuschel fanden. Es überwog dabei mit 110 von 135 Fällen die Apostasis. Wir fanden bei 13 von 14 Probanden eine derartige Variante.
Die unterschiedliche Frequenz der Apostasis in Bezug auf andere Formveränderungen mag in der Auswahl unseres Krankengutes begründet sein (lediglich recessiv erbliche Fälle von Hörschäden).
K l e i n f e l d t und D a h l (1971) sprechen auf Grund ihrer Ergebnisse die Vermutung aus, daß bei der Diagnose "Taubheit", bei der eine erworbene Genese sicher ausgeschlossen werden kann, in Verbindung mit Abnormitäten der Ohrmuschel ein erblicher Komponente vorrangig als Störfaktor anzunehmen ist.
Wir möchten diese Aussage dahingehend erweitern, daß diese erbliche Komponente nicht nur bei Apostasis oder anderen Formvarianten und Taubheit, sondern auch in Verbindung mit Innenohrschwerhörigkeiten der verschiedenen Grade in Betracht zu ziehen ist.

Theoretische Erwägungen zur Vererbung von Hörstörungen und Bedeutung der Senkenbildung im Schwellenaudiogramm bei 2000 Hz

Grundlagen: Bei der Beurteilung von isolierten, monogen bedingten Hörstörungen wird gewöhnlich von den M e n d e l s c h e n G e s e t z e n ausgegangen, die für die Wirkungsweise der Gene zunächst zur zwei Alternativen zulassen, entweder dominant oder rezessiv (B e c k e r M e n g e l 1964, P a p a r e l l a 1968). Zur Erklärung von Abweichungen von diesem Schema, die vor allem an dominant erblichen Merkmalen erkennbar waren, wurden die Begriffe Expressivität und Penetranz eingeführt.
Ausserdem erwiesen biochemische Untersuchungen von Stoffwechseldefekten (Enzymaktivitäten), daß es zwischen Dominanz und Rezessivität fließende Übergänge gibt, daß sich also die meisten Gene in ihrer Wirkung "intermediär" verhalten.
Diese Erscheinung muß auch für die Schwerhörigkeit angenommen werden (W i t k o w s k i / H e r r m a n n 1975).
Als Normalallel imponieren alle die Allele, die homozygot oder untereinander heterozygot zum phänotypisch-klinischen Normalzustand führen. Unterschiede zwischen diesen Allelen fallen nur auf, wenn sie heterozygot mit einem Allel zusammentreffen, durch dessen phänotypische Wirkung kein klinischer Normalzustand erreicht wird.

Am Beispiel der Tay-Sachs-Krankheit läßt sich dieser Vorgang bereits klar erkennen, da hier der Weg vom Gen zum Phän weitgehend bekannt ist. Codiert ein Normalallel (Wildtyp) ein Enzym mit maximaler Aktivität, so kann es heterozygot eine Mutation kompensieren, das mutierte Allel wirkt "rezessiv". Liegt jedoch das Normalallel hinsichtlich der Enzymaktivität seines codierten Proteins an der unteren Grenze des Normalen, so wird sich das mutierte Allel bereits heterozygot in einem Defekt manifestieren. Es wird hier also die Wirkung eines dominanten Gens zeigen.
In den entsprechenden Stammbäumen drückt sich das als variable Expressivität aus. Hierbei stellt jedoch nicht das mutierte Allel, sondern das unterschiedliche Normalallel die Variable dar.
Im Extremfall werden solche Allele teils "dominant" teils "rezessiv" vererbt mit einer relativen Konstanz innerhalb einer Geschwisterschaft.
Eine weitere Erscheinung, mit der wir bei den Merkmalsstörungen zu rechnen haben, ist die der Heterogenie oder Genokopie, d.h. einer phänotypisch auf klinischer, paraklinischer bzw. biochemischer Ebene gleichartigen Störung können Mutationen verschiedener Loci zugrunde liegen.
Die phänotypischen Unterschiede zwischen den einzelnen Genokopien können sich dabei auf ein Eiweiß beschränken, das jeweils das direkte Genprodukt darstellt. Durch die Beteiligung solcher Eiweiße an bestimmten Stoffwechselketten entstehen dann sekundär die gleichen Veränderungen, wie das im Ergebnis etwa für die Formen der Hämophilie bekannt ist.

Die Erscheinung der Heterogenie erklärt z.B., daß aus einer Ehe zweier rezessiv schwerhöriger Eltern normalhörende Kinder hervorgehen können. Bedingt durch die Heterogenie der Hörschäden ist die Erbprognose für Kinder solcher Ehen besser, als bei einem genetisch einheitlichen Leiden zu erwarten wäre (S t e v e n s e n 1970). Populationsgenetische Untersuchungen haben eine Heterozygotenfrequenz von 1:6 ergeben (W i t k o w s k i / P r o k o p 1974). Bisher wurden, außer von A n d e r s e n und W o d e n b e r g (1970), noch keine audiometrischen Methoden zum Nachweis heterozygoter Genträger angegeben. Die Ergebnisse ihrer Arbeit werden zudem noch von vielen anderen Autoren angezweifelt. A n d e r s e n und W e d e n b e r g (1970) hatten eine Gruppe von rezessiv schwerhörigen Kindern und deren Eltern einer Untersuchung im Rahmen der B é k é s y -Audiometrie unterzogen und dabei dips im mittleren Frequenzbereich bei prospektiven Heterozygoten gefunden.
Ihre Untersuchungen zeigten, daß in 17% der hereditären Serie dips bei den Eltern der Probanden nachweisbar waren. Es überwog das Auftreten der Veränderungen beim weiblichen Geschlecht. 23% der Mütter und 10% der Väter zeigten umschriebene Senkenbildungen im B é k é s y -Audiogramm bei 1500-2000 Hz. Dies wurde von den Autoren als Hinweis auf eine Heterozygotie gewertet.
Die Autoren belegen die Bedeutung der dips, insbesondere deren Lokalisation, durch die Ergebnisse histologischer Untersuchungen des Corti-Organs, wonach im entsprechenden Corti-Bereich Ausfälle von Haarzellen gefunden wurden.
Wir haben im Rahmen unserer Untersuchungsreihe die weitaus einfachere Methode des normalen Schwellen-

audiogramms gewählt. Da sich die dips auch hier nachweisen lassen, wird eine Screening-Untersuchung weniger aufwendig, was für die praktische Anwendung, z.B. in Fällen genetischer Familienberatung, von Wichtigkeit ist.
Wir fanden im Bereich von 2000 Hz umschriebene Senkenbildungen im Bereich der Hörschwelle. In unserer Serie traten die Senken bei 20% der Mütter und 8% der Väter auf.
In der Kontrollserie Normalhörender ließen sich keine entsprechenden Veränderungen der Hörschwellenkonfiguration nachweisen.
Wir möchten auf Grund dieser Ergebnisse in Übereinstimmung mit A n d e r s e n und T e d e n b e r g (1970) dem dip im Zusammenhang mit der Familienanamnese und dem Ausschluß exogener Faktoren doch eine Bedeutung im Hinblick auf einen genetischen Defekt beimessen.

A) <u>Dip als Hinweis auf Heterozygotie</u>
Als Nachweismethode für eine Heterozygotie bei der Vererbung isolierter Hörschäden erscheinen uns die dips jedoch als zu unsicher, denn nur in einem Falle (siehe Abb. 2) wiesen beide Elternteile die Senkenbildung im Audiogramm auf. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Probanden zeigte lediglich ein Elternteil den dip, während der andere eine altersentsprechend normale Hörschwelle hatte.
Sollte die beschriebene Veränderung der Hörschwelle als Heterozygotennachweis gelten, so würde das bedeuten, daß sie einen Hinweis auf ein ganz bestimmtes rezessives Gen für Hörschäden gibt. Dann wäre allerdings Voraussetzung, daß <u>beide</u> Elternteile dieses gleiche rezessive Gen haben. Also müßten auch beide eine Senke auf-

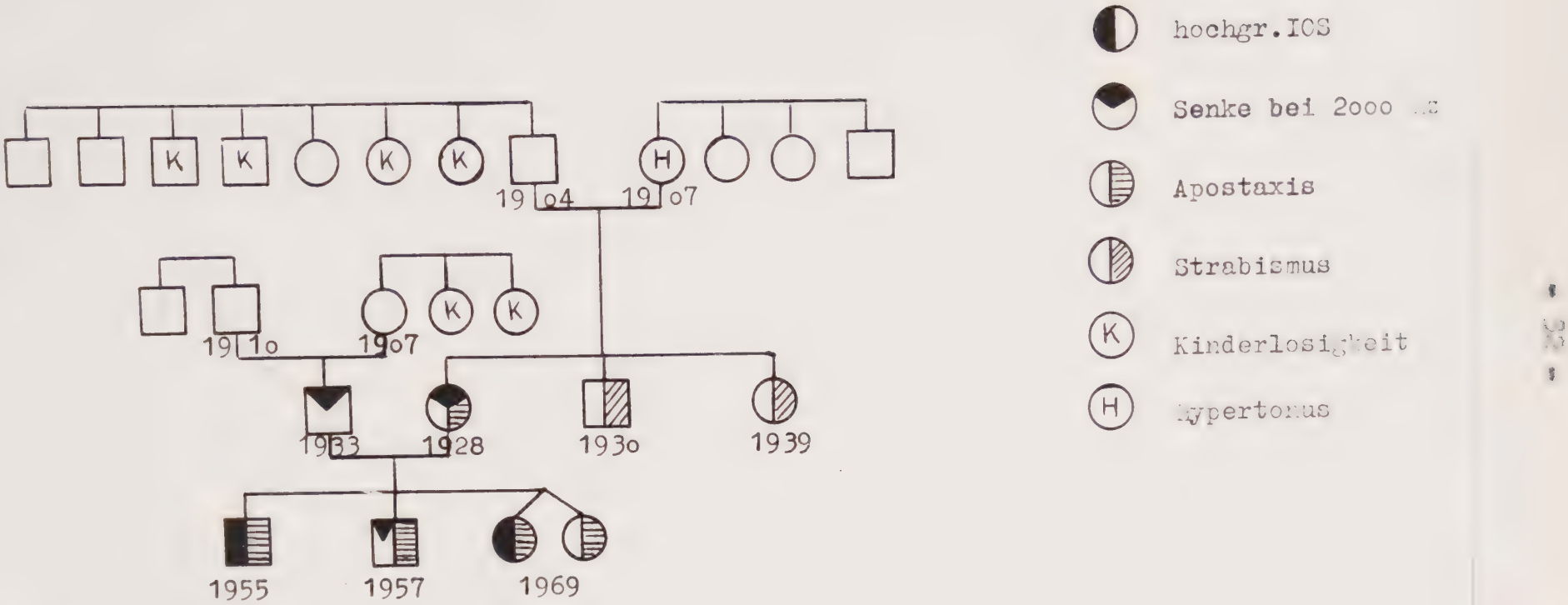
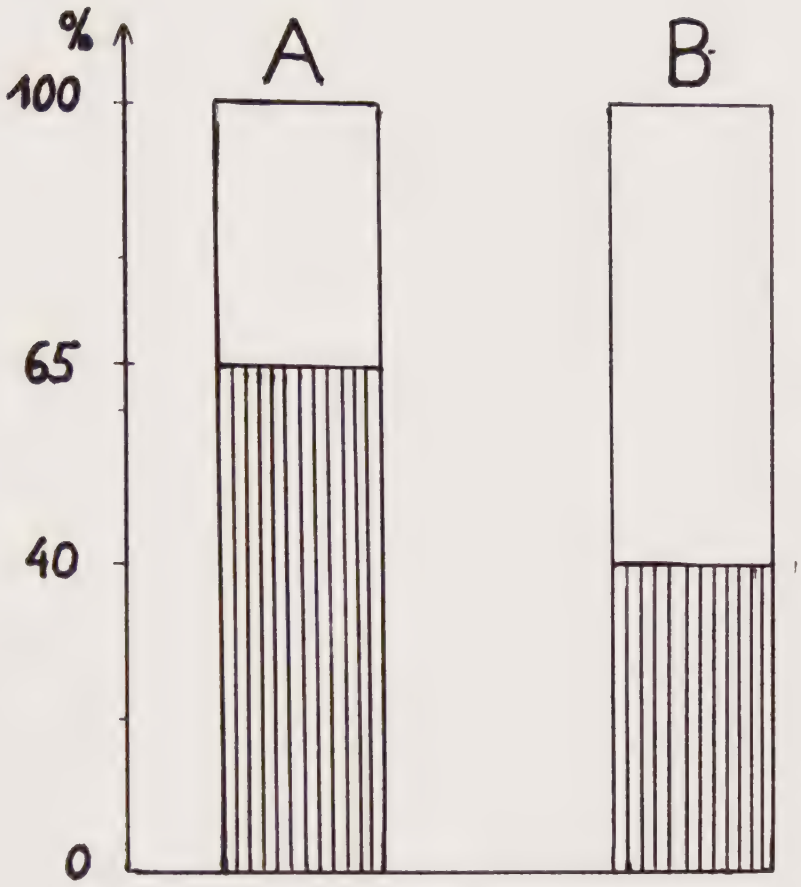


Abb. 2 Senke bei 2000 m in [illegible] (Alb) als Hinweis auf Heterozygotie

weisen. Da diese Konstellation jedoch nur bei einer unserer untersuchten Familien auftritt, erscheint uns die Denkenbildung als Hinweis auf eine Heterozygotie unter dem o.g. Aspekt als unwahrscheinlich. Analysiert man die Begleitsymptome der Kinder, deren ein Elternteil dip-Träger ist, so kommt man zu dem Schluß, daß auch Überträger rezessiv erblicher Syndrome, also sicher monogener Defekte, in unserem Falle F e n - c r e d - und E e h r -Syndrome, die Audiogrammveränderungen aufweisen.
Diese Tatsache spricht ebenfalls gegen die Möglichkeit des Beweises einer Heterozygotie isolierter Hörstörungen durch das Vorhandensein der dips. Somit ergab sich für uns die Notwendigkeit einer anderen Interpretation der Befunde.
Geht man von der Erscheinung der Heterogenie der Ursachen und der häufigen Verbindung von Schwerhörigen untereinander aus, so erweist es sich als möglich, daß die normalhörenden Verwandten, die dem dip aufweisen, doppelt oder mehrfach heterozygot sind. Einmal heterozygot für die bei ihrem Kinde vorliegende Schwerhörigkeit und einmal für eine andere, gerade durch diesen dip charakterisierte Form eines erblichen Hörschadens. In dem einen, in unserer Abb. 2 gezeigten Fall wäre es dann zum Zusammentreffen von Partnern mit dem gleichen genetischen Defekt, eben dem, der durch die Senke charakterisiert ist, gekommen. Man könnte hier also von einem Hinweis auf Heterozygotie für einen bestimmten Locus sprechen.

e) Dip als Kennzeichen für ein "intermediäres" Gen

Es ist ferner daran zu denken, daß die Senke Merkmal für ein "Intermediär" ist, das an der untersten Grenze des Wirkungsspektrums eines Gens für Normalhörigkeit liegt.
Kommt dieses Gen bei einem Individuum vor, das noch ein voll (maximal) wirksames Gen hat, dann tritt kein subjektiv merkbarer Hörverlust auf. Es zeigt sich in der Hörschwelle lediglich die umschriebene Senkenbildung bei 2000 Hz.
Trifft das Gen jedoch mit einem voll rezessiven Gen zusammen, dann wirkt es selbst wie ein rezessives Gen, täuscht also eine Homozygotie rezessiver Gene vor und führt damit zu dem phänotypischen Merkmal "Schwerhörigkeit".
Dieser Erklärung würde das überwiegende Vorkommen der dips bei nur einem Elternteil nicht widersprechen. Ist die Mutter dip-Träger und der Vater Träger eines normalen rezessiven Gens für Hörschaden, so kann aus der Verbindung ein hörgestörtes Kind hervorgehen.
Da in unserer Untersuchungsreihe überwiegend (71%) das weibliche Geschlecht dip-Träger ist, nur in 29% die Väter betroffen sind, muß auch an eine Beeinflussung durch das weibliche X-Chromosom gedacht werden.
Man gedachte in Hinblick darauf, daß es durch dieses Chromosom zu einer Funktionseinschränkung des Gens, das die Ausprägung des Gehörs bestimmt, und damit zu der Erscheinung der Senkenbildung im Schwellenaudiogramm kommt.



normalhörige Geschwister

hörgeschädigte Geschwister

Abb. 7 Tip im Schwellenaudiogramm eines Elternteils als Hinweis auf höheren Hörverlust für Verwandte 1. Grades
A Tip vorhanden
B Tip fehlt

C) Bedeutung der dips für das Erkrankungsrisiko von Verwandten 1. Grades

Als Bestätigung dafür, daß die Senken kennzeichnend für Träger genetischer Defekte sind, erscheint uns eine Analyse der Hörschwellen der Geschwisterkinder unserer Probanden.
Wir fanden bei Vorhandensein von dips im Audiogramm eines Elternteils außer unserem hörgestörten Probanden bei 11 Familien (64%) zusätzlich noch ein schwerhöriges Geschwisterkind, während bei 6 Familien (35%) die Geschwister der Probanden normalhörig waren.
Etwa im umgekehrten Zahlenverhältnis liegen die Ergebnisse, wenn kein dip bei den Eltern nachzuweisen war. Dann hatte der Proband in 40% der Fälle (17 von 43 Familien) noch ein schwerhöriges Geschwisterkind und in 60% der Fälle (26 von 43 Familien) nur normalhörige Geschwister.
Abb. 3 stellt diese Verhältnisse anschaulich dar.

D) Dip als Charakteristikum für genetische Disposition

In der Literatur ist die Frage der Disposition für die Ausprägung eines Hördefektes insbesondere in Zusammenhang mit Analysen der Ursache kindlicher Schwerhörigkeit bereits vielfach diskutiert worden.
Diese Problematik stellt sich z.B. im Ergebnis der Beobachtungen nach einem Ikterus neonatorum. Während einige Säuglinge dadurch einen Hörschaden erleiden, bleibt das Hörvermögen bei anderen unbeeinflußt. (K e s s l e r (2) 1969). Warum ertaubt ein Kind nach Mumps oder Meningitis, während andere Kinder die Erkrankung ohne Einbuße des Gehörs überstehen?
Betrachten wir das Hörvermögen Erwachsener, dann taucht auch hier die Frage nach der Toleranz des Gehörs gegenüber

äußeren Noxen auf.
Ein Patient erträgt nach Streptomycin, andere nicht; einer bekommt einen Hörschaden, der andere unter gleichen Bedingungen nicht.
So berichten z.B. P o d v i n e c und S t e f a n o v i c (1966) über Taubheit durch Streptomycin und familiäre Disposition. Sie haben Beobachtungen bei drei Geschwisterpaaren, Mutter und Kind und Mutter, Tochter und Enkelin gemacht, bei denen es nach Anwendung von Streptomycin (3-15g) zu weitgehenden oder sogar völligem Verlust des Hörvermögens kam.
Da dieser meist erst nach 2-3 Monaten eintrat, schließen sie, daß außer toxischen und allergischen Streptomycinschäden auch einer familiären Disposition große Bedeutung zukommt, wobei sie eine genetische Steuerung des Elektrolythaushaltes diskutierten.
Noch umfassender in dieser Hinsicht sind Angaben von T s u i k e (1971) über familiäre Häufung von Streptomycin-Hörschädigungen und hereditäre Minderbelastbarkeit der Kochlea.
Er berichtet über einige Stammbäume, in denen sich nicht nur Hörverluste nach Streptomycin, sondern darüber hinaus auch gehäuft Schallempfindungsschwerhörigkeiten unklarer Genese bei Angehörigen, die kein Streptomycin erhalten haben, fanden.
Die Autoren kommen schließlich nach Untersuchung der Familien zu dem Schluß, daß es eine spezifische familiäre Disposition geben muß.
Ähnliche Ansichten werden über die Disposition zur Ausbildung eines Hörschadens nach Rötelninfektion in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft vertreten.
A n d e r s e n und B a r r (1970) untersuchten eine repräsentative Gruppe von Kindern mit derartigen Schwer-

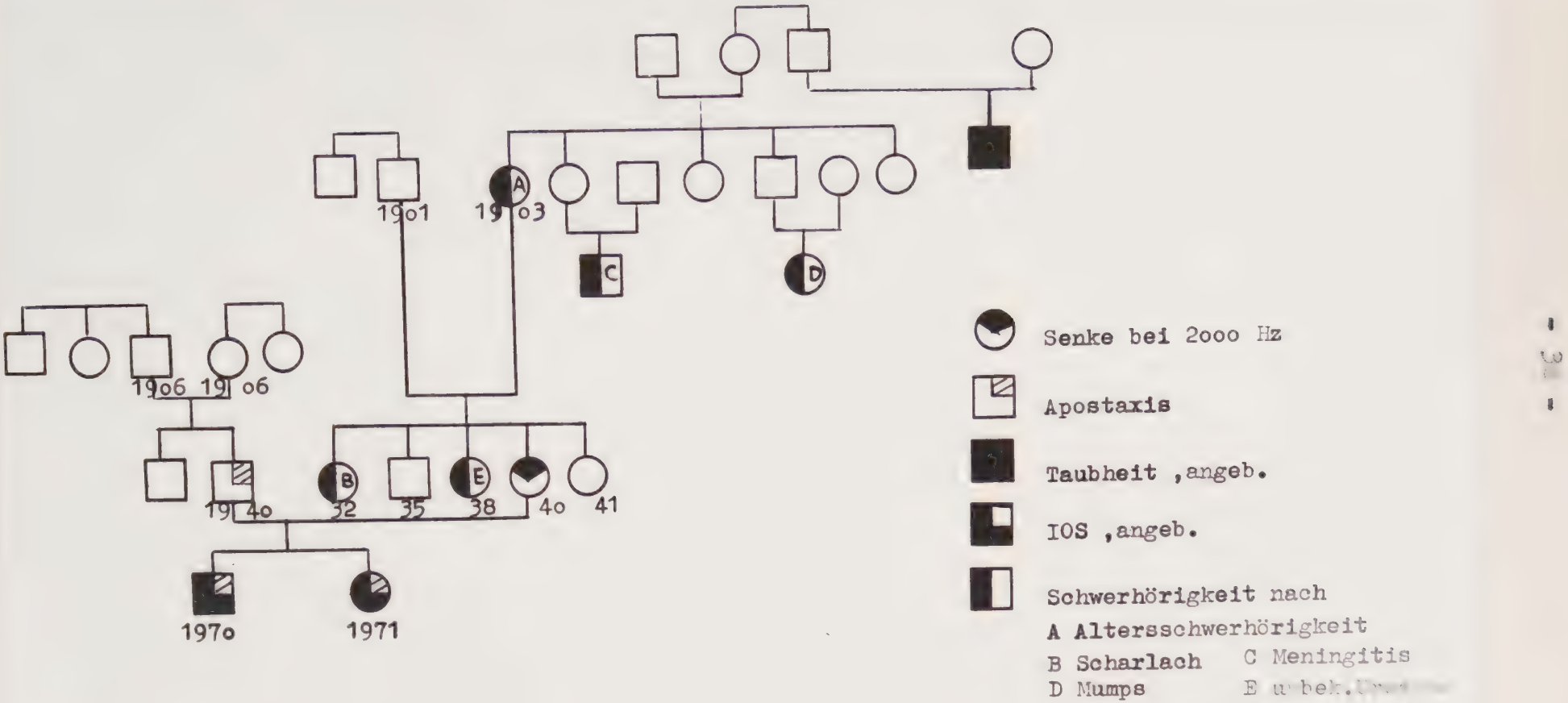


Abb. 4 Senke bei 2000 Hz im Schwellenaudiogramm (dip) als Zeichen genetischer Disposition zur Ausbildung eines Hörschadens

hörigkeiten. Dabei wurden die Eltern den von A n - d e r s o n und W e d e n b e r g (1970) angegebenen speziellen audiometrischen Testverfahren (B é - k é s y -Audiometrie und Stapedius-Reflexschwellenmessung) unterzogen.

Von 19 untersuchten Elternpaaren zeigten 13 hereditäre Stigmata in der Hör- und Reflexschwelle. Das wird in Zusammenhang mit der hohen Inzidenz von hereditären Hörschäden in den dazugehörigen Familien von den Autoren als Hinweis auf eine genetische Disposition gedeutet.

Ein Zusammentreffen von genetischer Disposition und dem exogenen Agens, hier dem Rötelnvirus, führt dann zur Ausbildung des Hörschadens.

In Übereinstimmung mit der zitierten Literatur ergibt sich aus unseren Untersuchungen, daß die beschriebene Senkenbildung bei subjektiv Normalhörenden ein Zeichen für eine solche genetische Disposition zur Ausbildung einer Schwerhörigkeit sein kann.

Wie z.B. aus dem Stammbaum Abb. 4 hervorgeht, sind beide Geschwisterkinder hochgradig schwerhörig mit gleichem Kurvenverlauf im Audiogramm. Exogene Faktoren als Ursache des Hörschadens konnten von uns mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden. Im Schwellenaudiogramm der Eltern zeigte sich wiederum eine Elevation der Hörschwellenkurve der Mutter bei 2000 Hz um 30 dB. Analysieren wir den Stammbaum weiter, so finden sich in der Familie der Mutter in zwei Generationen sechs Fälle von Schwerhörigkeit. Es kommen vor: hochgradige Altersschwerhörigkeit, Hörschaden nach Mumps, nach Meningitis und Scharlach, angeborene Taubheit und eine Schwerhörigkeit einer jungen Frau, bei der die Ursache des Defektes nicht geklärt werden konnte, da die Patientin zur Untersuchung nicht zur Verfügung stand.

Hier stellt sich ganz offensichtlich die Frage, warum durch die unterschiedlichen Zonen der Hirnerregung der Familienmitglieder in so großer Häufigkeit umgegriffen wurde. Eine genetische Disposition zur Schädigung der Kochlea durch äußere Agension ist sehr wahrscheinlich. Als einen Hinweis auf eine solche genetische Disposition werten wir die Hörschwellenkonfiguration der Hälfte unserer Probanden, also die Senkenbildung bei 2000 Hz. Befassen wir uns hier mit der Frage der Disposition bzw. erblichen Konstitution, so treffen wir zwangsläufig auf das Problem der Polygenie.
Das äußerlich gleichartig erscheinende Symptom "Schwerhörigkeit" kann sowohl monogen autosomal rezessiv, dominant oder x-chromosomal als auch polyfaktoriell mit unterschiedlichem Anteil der genetischen Komponente und exogen bedingt sein.
Polyfaktoriell bedeutet, daß neben einer variablen Anzahl von Genen (genetische Disposition) Umweltfaktoren in sehr unterschiedlichem Maße verursachend oder auslösend auf die Manifestation des Merkmals "Hörschaden" einwirken.
Die Beteiligung einer unterschiedlichen Anzahl von Genen an der phänotypischen Merkmalsausprägung wird als Polygenie bezeichnet.
Angewandt auf die Schwerhörigkeit unserer Probanden bedeutet dies eine Kumulationswirkung rezessiver oder x-chromosomaler Gene verschiedener loci für Hörstörung.
Bei polygen bedingten Krankheitsbildern können verursachende Faktoren s.v. erst nach Überschreiten eines gewissen Schwellenwertes phänotypisch wirksam werden (z.B. Glucosetoleranz bei Diabetes).
Die Senkenbildung im Audiogramm läßt sich als ein Zeichen für das Erreichen der unteren Grenze des Toleranzbereiches werten.

Ist bei einem Probanden durch die Summation seiner disponierenden Gene (Summe der Genwirkungen) dieser Toleranzbereich erreicht und wirkt nun noch eine äußere Noxe, wie z.B. ein Virusinfekt, ein ototoxisches Medikament oder Lärmüberlastung ein, so kommt es zum Überschreiten des kritischen Schwellenwertes und damit zur Ausprägung des Merkmales "Schwerhörigkeit". Das Hörorgan, dessen Toleranzbereiches wegen günstiger, genetischer Konstellation größer ist, bleibt hingegen von den gleichen Noxen unbeeinflußt.
Es zeigt sich auch hier, wie bei anderen polygen bedingten Erbleiden, daß die Grenze zwischen eigentlicher Erbkrankheit und umweltbedingter Schädigung fließend ist, und die Rolle einer genetischen Disposition deshalb für den einzelnen Patienten individuell abgeschätzt werden muß. Dabei sind keine so präzisen Erbprognosen, wie bei den streng den M e n d e l schen Gesetzen folgenden monogenen Defekten, möglich. Wir sind in diesen Fällen auf empirische Risikoziffern angewiesen, die stark von individuellen Faktoren beeinflußt werden.
Einen weiteren Hinweis auf Polygenie gibt die Analyse des Hörvermögens der Geschwisterkinder unserer Probanden (siehe Abb. 3).
Liegt in der Familie ein polygen bedingter Hörschaden, gekennzeichnet durch die Senkenbildung im Audiogramm eines Elternteiles, vor, dann haben 65% unserer Probanden noch ein hörgestörtes Geschwisterkind.
Ist keine Polygenie zu vermuten oder hat die Summationswirkung der einzelnen Gene den Toleranzbereich noch nicht überschritten, d.h. fehlt die Senke im Audiogramm, so gibt es nur bei 40% der Probanden noch ein schwerhöriges Geschwisterkind.

In Bezug auf die Einschätzung des Risikos für die Ausbildung eines Hörschadens bei einem Geschwisterkind ergibt sich dabei, daß durch das Vorhandensein des Indikators "dip" dieses höher angesetzt werden muß als bei Fehlen des Zeichens. Diese Aussage erscheint uns für die erbprognostische Beratung von großer Bedeutung.
Erfahrungsgemäß steigt das Risiko polygen bedingter Leiden mit jeden in der Sippe aufgetretenen Fall, während es bei monogen bedingten Erkrankungen z.B. innerhalb einer Geschwisterschaft unabhängig davon ist, wieviel Merkmalsträger bereits in der Familie bekannt sind.
Diese Erscheinung erklärt sich aus der Summation der Genwirkungen. Je mehr Merkmalsträger in der Familie auftreten, mit einer desto höheren Konzentration entsprechender Gene in der betreffenden Sippe muß gerechnet werden und desto gefährdeter sind die Sippenmitglieder.

B) Dip als phänotypischer Summationseffekt mehrerer rezessiver Gene

Wenden wir uns unter den Aspekt der Polygenie nun nochmals der Bedeutung der dips als Heterozygotennachweis zu.
Wie bereits gesagt wurde, ist die Senke als Hinweis auf ein isoliertes rezessives Gen einer monogen vererbten Schwerhörigkeit nicht mit hoher Wahrscheinlichkeit zu werten. Solche Senken lassen sich jedoch, unseren Ergebnissen zufolge, als phänotypischer Summationseffekt mehrerer disponierender Gene für Hörschaden denken.
Es ist vorstellbar, daß bei Vorhandensein mehrerer rezessiver Gene für Schwerhörigkeit, die isoliert nicht ausreichen, um das phänotypische Merkmal auszubilden,

bei dem einen Partner, und eines im üblichen Sinne rezessiven Gens bei dem anderen Partner, die gleichen Voraussetzungen für die Entstehung eines Hörschadens beim Kind vorhanden sind, wie im Rahmen des rezessiven Erbganges monogener Defekte. Hier stellt sich die Summe der Gene des einen Partners dem isolierten rezessiven Gen des anderen Partners gegenüber.
Ein dip als Kennzeichen für die Summationswirkung mehrerer disponierender Gene für Schwerhörigkeit wird sich also bei dem einen Partner finden, während er bei dem anderen mit seinem isolierten Gen, fehlt. Es liegt deshalb bei dieser Betrachtungsweise in gewissem Sinne auch ein Hinweis auf Heterozygotie vor.

Ergebnisse

Im Ergebnis unserer Untersuchungen läßt sich zusammenfassend sagen, daß die diskutierte Hörschwellenkonfiguration, dip bei 2000 Hz, für erbprognostische Aussagen Hinweise in folgender Richtung geben kann:

1. Heterozygotennachweis
   (kennzeichnend für einen bestimmten Locus monogen vererbter Hörschäden
2. Summationswirkung heterozygot rezessiver Gene
   (für Hörschäden verschiedener Loci)
3. "Intermediäre" Gene
   (Gene, die in ihrem Wirkungsspektrum an der unteren Grenze zum Normalen liegen)
4. Genetische Disposition
   (Polygenie)

Eine Entscheidung darüber, welche dieser Möglichkeiten bzw. welche Kombination zutrifft, kann aus dem hier vorliegenden Material noch nicht getroffen werden. Abgesehen von diesen theoretischen Erwägungen haben sich die gefundenen Ergebnisse jedoch als wichtig für die erbprognostische Beratung erwiesen.

I. Präzisierung von Risikoziffern
Die dips geben auf jeden Fall einen Hinweis auf ein höheres Erkrankungsrisiko für Verwandte 1. Grades. Das ist bei negativer Familienanamnese von besonderer Wichtigkeit.

II. Möglichkeit von Screening-Untersuchungen unter genetisch-prophylaktischem Aspekt

Auffinden von Personen, die eine genetische Disposition aufweisen, z.B. innerhalb bestimmter Berufs- oder Risikogruppen bzw. Populationen

III. Charakterisierung einer genetischen Disposition zur Ausbildung eines Hörschadens

Da dip-Träger als genetisch disponierte Personen für die Ausbildung einer Schwerhörigkeit angesehen werden müßen, erweist sich für sie ein besonderer Schutz gegen äußere Noxen, wie z.B. Lärm, als notwendig. Solche Noxen können bei ihnen ungleich häufiger zu Defekten führen als bei genetisch nicht belasteten Personen (Berufswahl).

Zusammenfassung

Zum Zwecke der Feststellung von Heterozygotenmerkmalen oder Hinweisen auf eine genetische Disposition wurden 60 der in der Abteilung für Klinische Audiologie der HNO-Klinik der Charité Berlin betreuten hörgestörten Kinder sowie deren Eltern und Geschwister untersucht.

Voraussetzung für den Einbeziehen in diese Untersuchungsgruppe war der eindeutige Ausschluß dominanter oder x-chromosomal erblicher Schwerhörigkeit sowie das Fehlen erkennbarer äußerer Noxen.
Von allen Eltern und Kindern wurden Schwellenaudiogramme angefertigt.
Befunde anderer Fachrichtungen (Ophthalmologie, Neurologie, Venerologie usw.) wurden eingeholt.
Mittels eines Fragebogens wurden gezielt genetisch interessierende Erkrankungen und Symptome innerhalb der Familie eruiert.
Ein Stammbaum wurde von jedem Probanden aufgestellt.
Die Analyse der Audiogramme der subjektiv normalhörenden Eltern und Geschwister ergab in 17 Fällen eine umschriebene Senkenbildung bei 2000 Hz von 10-30 dB bei ungleicher Geschlechtsverteilung.
Die Bedeutung der Senkenbildung als Zeichen für:
1. Heterozygotie,
2. Summationswirkung heterozygot rezessiver Gene für Hörschäden verschiedener Loci,
3. sogenannte "intermediär" wirkende Gene und
4. genetische Disposition
wird diskutiert.
Die Bedeutung der dips für erbprognostische Beratung, Screening-Untersuchungen und für genetisch-prophylaktische Maßnahmen wird erörtert und ihre Praxiswirksamkeit dargestellt.

Literaturverzeichnis

Anderson, H.; Lindstein, J.; Wodenberg, B.:
Hearing defects in males with sex chromosome anomalies
Acta oto-laryng (Stockh.) 72, (1971) 55-56

Anderson, H.; Barr, Bengt; Wedenberg, E.:
Genetic disposition - a prerequisite for maternal rubella deafness
Arch. Otolaryng. 91 (1970), 141 - 147

Anderson, H.; Filipsson, R.; Fluur, E.; Koch, B.; Wedenberg, E.:
Hearing impairment in Turner's syndrome
Acta oto-laryng. (Stockh.) Suppl. 247 (1969), 5-26

Anderson, H.; Wedenberg, E.:
Genetic aspects of hearing impairments in children
Acta oto-laryng. (Stockh.) 69 (1970), 77-88

Becker, P.E.:
Humangenetik
Bd. IV Stuttgart/Thieme 1974

Brown, K.S.:
Observations on the epidemiology, genetics and pathogenesis of deafness in children and lower mammals
Audiol. (Basel) 10 (1971), 234

Degenhardt, K.-H.: Einige genetische Aspekte zur Prävention angeborener Entwicklungsstörungen
Monatskurse ärztl. Fortb. 17 (1967), 404-410

Dix, M.R.; Hallpike, C.S.: The peep-show: new technique for puretone-audiometry in young children
Brit. Med. J. 2 (1947), 719

Fisch, L.: Deafness as part of an hereditary syndrome
J. Laryng. 73 (1959), 355-382

Fraser, G.R.: Association of congenital deafness with goitre (Pendred's syndrome)
Ann. Hum. Genet. (Lond.) 28 (1965), 201-249

Graf: Hörstörungen beim Kind
pädiatr. Fortbildungskurse f. d. Praxis
Basel 1972

Karmody, C.S.; Burlington, V.T.:
Asymptomatic maternal rubella and congenital deafness
Arch. Otolaryng. 89 (1969), 62-68

[illegible]:
[illegible]genetische Aspekte bei here-ditären Hörstörungen
[illegible] (1974), 12-17

Kessler, L.; [illegible], [illegible]; [illegible], [illegible]; Juntke, [illegible]:
Hör- und Sprachstörungen nach [illegible]
Z. Laryng. Rhinol. 48 (1969), 581-589

Kleinfeldt, D.; Dahl, D.: Gehäuftes Auftreten von Veränderungen der Ohrmuscheln in Verbindung mit Gehörlosigkeit
HNO (Berl.) 19 (1971), 273-274

Konigsmark, B.W.: Hereditary deafness syndrome with onset in adult life
Audiol. (Basel) 10 (1971), 257-283

Konigsmark, B.W.: Hereditary congenital severe deafness sondrome
Ann. Otol. Rhinol. 80 (1971), 269-288

Konigsmark, B.W.: Hereditary deafness in man
New Engl. J. Med. 281 (1969), 713-720

Krüger, D.H.: Genetik und medizinischer Fortschritt
Dtsch. Ges.wesen 29 (1974), 2209-2215

Lumio, J.S.; Piirainen, H.; Paljakka, P.: Marriages between the deaf and hereditary deafness in Finnland
Acta oto-laryng (Stockh.) 62 (1966), 265-276

Hengel, H.C.; Konigsmark, B.W.; Berlin, C.I.; McCandless, V.A.:
Recessive early-onset neural deafness
Acta oto-laryng. (Stockh.)
64 (1967), 313-326

Vance, V.E.:
Genetic counseling for the hearing impaired
Audiol. (Basel) 10 (1971),
222-233

Vance, V.E.:
The principles and practice of genetic counseling
Ann. Otol. Rhinol. 80 (1971),
247-254

Paparella, M.M.; Winter, L.F.:
Sensori-neural deafness in childhood
Tr. Am. Acad. Ophth. Otol.
72 (1968), 781-787

Partsch, C.J.:
Entwicklungsstörungen des Ductus und Saccus endolymphaticus als Ursache der Innenohrmißbildung
Z. Laryng. Rhinol. 45 (1966),
529-528

Podvinec, B.; Stefanovic, P.:
Taubheit durch Streptomycin und familiäre Disposition
J. franc. ORL 15 (1966),
61-67

Ruben, R.J.; Rozycki, D.: Diagnostic screening for the deaf child
Arch. Otolaryng. 91 (1970), 429-432

Ruben, R.J.; Rozycki, D.: Clinical aspects of genetic deafness
Ann. Otol. Rhinol. 80 (1971), 255-263

Schneider, R.; Witkowski, R.; Mahler, K.F.: Ätiologie der kindlichen Schwerhörigkeit
Z. ärztl. Jugendkunde
im Druck

Stevenson, A.C.; Davison, B.C.C.: Genetic counseling
London 1970

Witkowski, R.; Herrmann, H.F.: Die Variabilität genetisch bedingter Krankheitsbilder und ihre Bedeutung für Diagnostik, Therapie und Erbprognose
II. Polygen bedingte Krankheitsbilder und ihre erbprognostische Einschätzung
Z. ärztl. Fortb.
im Druck

Witkowski, R.; Prokop, O.: Genetik erblicher Syndrome und Mißbildungen
Wörterbuch für die Familienberatung
Berlin/Akademie-Verlag 1974

Reuiko, T. et al.:

Familiäre Häufigkeit von
[illegible]
der Coeliac
Audiol. (Basel) 10 (1971),
315-322

THESEN ZUR DISSERTATION

Thema: Die Bedeutung audiometrischer Senkenbildung bei 2000 Hz als Hinweis auf genetisch bedingte Hörschäden

1. Eine Schwerhörigkeit bringt auch noch in unserer Zeit mit ihrer modernen Therapie und Hörmittelversorgung für den betroffenen Patienten vielschichtige Probleme.
2. 0,5-1% aller Menschen sind hörgestört.
3. Von den angeborenen Hördefekten bilden die erblichen Schwerhörigkeiten mit etwa 60% ein großes Kontingent.
4. Den von genetischen Defekten betroffenen Patienten zu helfen, ist ein gesundheitspolitisches Anliegen unseres Staates.
5. Für angeborene oder erworbene Innenohrschwerhörigkeiten ist eine vollständige phänotypische Kompensation nicht möglich.
6. Große Bedeutung bei erblichen Hördefekten kommt deshalb der Früherkennung und Prophylaxe zu, um rechtzeitig Rehabilitationsmaßnahmen einleiten zu können.
7. In der Prophylaxe bildet die genetische Beratung einen besonderen Schwerpunkt.
8. Die vorliegende Arbeit soll die Grundlagen für die Erbberatung Hörgeschädigter ergänzen und präzisere Aussagen möglich machen.
9. Eine besondere Problematik bei der genetischen Beratung stellen die heterozygoten Anlageträger dar, die bisher phänotypisch nicht sicher erkennbar sind.

10. Die audiometrische Reihenbildung bei 2000 Hz hat ihre Bedeutung in der:
    a) Präzisierung von Risikoziffern.
    b) Möglichkeit von Screening-Untersuchungen unter genetisch-prophylaktischem Aspekt.
    c) Charakterisierung einer genetischen Disposition zur Auslösung eines Hörschadens.
11. Allgemeine Empfehlungen:
    a) Nutzung der Untersuchungsmöglichkeiten des Säuglings (Geburt, Impfungen, Krippen- und Kindergarteneingliederung, Vorschuluntersuchungen usw.) mit geeigneter Methode.
    b) Reintonaudiogramm bei allen Eltern hörgeschädigter Kinder.
    c) Erfassung und zentrale Betreuung aller hörgeschädigter Kinder in Komplexeinrichtungen (HNO-Arzt, Pädiater, Genetiker usw.).